

UNTERSUCHUNGEN
ZUR GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHEN AUSSAGEKRAFT
DES ÄTHANOLTESTS IN DER SCHWANGERSCHAFT,
UNTER DER GEBURT UND IM FRÜHEN PUERPERIUM

von

Jakob Derbolowsky

1976

Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor Prof. Dr. med. J. Zander

UNTERSUCHUNGEN
ZUR GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHEN AUSSAGEKRAFT
DES ÄTHANOLTESTS IN DER SCHWANGERSCHAFT,
UNTER DER GEBURT UND IM FRÜHEN PUERPERIUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Jakob Derbolowsky
aus Ludwigsburg

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Henner GRAEFF
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Josef ZANDER
Dekan: Spektabilis Prof. Dr. med. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 3. 1976



I. EINLEITUNG

II. METHODIK

1. Einführung

2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

3. Ergebnisse

4. Zusammenfassung

III. THEORETISCHES

1. Grundlagen der Psychologie

2. Grundlagen der Pädagogik

3. Grundlagen der Erziehungswissenschaft

4. Grundlagen der Sozialwissenschaft

5. Grundlagen der Philosophie

6. Grundlagen der Kunst

IV. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

V. ANHANG

VI. BIBLIOGRAPHIE

VII. LITERATURVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A EINLEITUNG	1
B METHODIK	3
1. Testmethoden	3
2. Anamnestiche und klinische Verlaufsdaten	7
3. Methodik der Blutentnahme	8
4. Untersuchungskollektiv	8
C ERGEBNISSE	10
1. Gruppe A (Kontrollgruppe)	10
2. Gruppe B (Stichpunktuntersuchung)	10
3. Gruppe C (Verlaufsuntersuchung)	13
4. Gruppe D (path. Verlaufsuntersuchung)	17
5. Einzelfallbeschreibungen	19
6. Weitere Ergebnisse	23
D ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	24
E DISKUSSION	25
F ZUSAMMENFASSUNG	29
G LITERATURVERZEICHNIS	30

A EINLEITUNG

Während einer Schwangerschaft macht der weibliche Organismus zahlreiche Veränderungen durch und paßt sich dabei den zusätzlichen Anforderungen der Gravidität an (HYTTEN und LEITCH 1971). Auch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ändert sich im Verlauf der Schwangerschaft: So werden bei zahlreichen, ätiologisch unterschiedliche Komplikationen während der Gestation Störungen der Hämostase gefördert und klinisch manifest, d. h. das Fließgleichgewicht (Hämostase - Fibrinolyse) verschiebt sich zur Seite der verstärkten Gerinnung hin. Hieraus erklärt sich, daß besonders gehäuft Trombosen, Lungenembolien und Verbrauchskoagulopathien auftreten (KUHN und GRAEFF, 1970).

Die erhöhte Gerinnungsbereitschaft wurde als entscheidendes pathogenetisches Prinzip für den disseminierten Ausfall von Fibrin in der terminalen Strombahn mit Verbrauch von plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten erkannt (Disseminierte intravasculäre Gerinnung: SCHNEIDER (1951) und Mc KAY (1965); Verbrauchskoagulopathie: LASCH (1967); thrombhämorrhagisches Phänomen: SELYE (1966)).

Die gesteigerte Gerinnungsbereitschaft (Hyperkoagulabilität) findet dabei ihren Ausdruck in vermehrtem Auftreten einzelner Gerinnungsfaktoren (Faktor VII, VIII, X) und des Fibrinogens (Übersicht von LUDWIG (1972)).

Der Nachweis von löslichen Derivaten des Fibrinogens im zirkulierenden Blut gilt als die Methode der Wahl zur Erfassung eines gesteigerten Fibrinogenumsatzes. Diese Metabolite werden als lösliche Fibrinmonomerkomplexe bezeichnet. Sie können qualitativ mit einfachen Labortests wie dem Äthanol-Test (GODAL u. ABILDGAARD, 1966) und dem Protaminsulfat-Test (LIPINSKI u. WOROWSKI, 1968, NIEWIAROWSKI u. GUREWICH, 1971) nachgewiesen werden. Der Wert dieser Tests konnte mit Hilfe der von FLETCHER und Mitarbeitern erstmals angewandten Gelfiltration

auch quantitativ bestätigt werden.

Da Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe schwere und bedrohliche Komplikationen sind, ist Früherkennung wichtig. In der vorliegenden Arbeit wird geprüft, wieweit der Äthanoltest eine geeignete Screeningmethode für die qualitative Früherfassung von Gerinnungsstörungen des Blutes in der Geburtshilfe darstellt. Der Test wird deshalb untersucht, weil er besonders einfach zu handhaben ist und somit in jeder geburtshilflichen Station jederzeit angewendet werden kann. Die Bedeutung der Hyperkoagulabilität für die klinische Forschung zeigt sich in den Ergebnissen in der Tumorforschung und bei internistischen Problemen.

Es wurde mit Hilfe des Äthanoltestes gefunden, daß ab der 35. Schwangerschaftswoche eine zunehmende Hyperkoagulabilität nachweisbar war, die wenige Tage post Partum verschwand. Diese Befunde konnten mit Hilfe der Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese und Immunpräzipitation bestätigt werden.

B METHODIK

1. Testmethoden

a) Äthanoltest

Material und Reagenzien

Äthanol-TES-Puffer-Lösung (pH 7,8; Ionenstärke = 0,06).

Zu 350 ml Aqua dest. werden 13,7 g TES (N-Tris(Hydroxy-Methyl)-Methyl-2-Amino-Methansulfid, M. G. 229,24) gegeben.

Mit 1/10 NaOH wird pH 7,8 eingestellt und mit Aqua dest. ad 500 ml aufgefüllt. Anschließend werden 500 ml Äthanol zugegeben.

Glasstab mit Haken 10 cm x 0,2 cm.

Reagenzröhrchen von ca. 5 cm x 1,0 cm.

Ausführung

Zu 1 ml plättchenarmem Plasma werden 0,3 ml der Äthanol-TES-Puffer-Lösung gegeben und bei Zimmertemperatur mit Hilfe des Glasstabes kontrolliert, ob ein Faden oder ein gelartiges Gerinnsel auftritt. Bei positivem Ausfall des Tests bildet sich innerhalb von 10 Minuten ein zusammenhängender Faden beziehungsweise ein Gel.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Test auch in folgender Modifikation angewandt: Material und Reagenzien blieben gleich. Es wurde jedoch zu 1 ml plättchenarmem Plasma 0,15 ml Äthanol-TES-Puffer-Lösung hinzugegeben. Dieser modifizierte Test wird im folgenden als AT^+ bezeichnet.

b) Protaminsulfattest

Material und Reagenzien

1 %ige Protaminsulfatlösung wird auf pH 6,5 eingestellt. Dieses wird auf 1:5, 1:10, 1:20, 1:40 und 1:80 mit 0,85 %igem NaCl aufbereitet.

5 Reagenzröhrchen von ca. 5 cm x 1,0 cm.

Ausführung:

Jeweils 0,2 ml der oben angegebenen Verdünnungen werden in die einzelnen Reagenzröhrchen eingefüllt. Dann wird in jedes Reagenzröhrchen 0,2 ml plättchenarmes Plasma hinzugefügt. Die Röhrchen werden leicht geschüttelt und 30 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Vor einem schwarzen Hintergrund wird abgelesen.

Beurteilung:

Die Erscheinung von Material in den Reagenzröhrchen wird unterteilt in klare Lösung, groben Niederschlag, feinen Niederschlag, Fibrinfäden und Gelbildung.

c) Quantitative Fibrinogen-Bestimmung mit M-Partigen Immundiffusionsplatten für Fibrinogen

Material und Reagenzien

M-Partigen Immundiffusionsplatte (Best.Nr. Ø TBN 02), Protein-Standard-Plasma (lyophilisiert), Partigen-Dispenser und Kapillaren für Partigen-Dispenser, Meßvorrichtung mit 1/10 mm Einteilung, z.B. Partigen-Meßlineal, Meßlupe, Millimeterpapier zur Erstellung der Bezugskurve, Röhrchen, Röhrchenständer, geeignete Pipetten zur Probenverdünnung, physiologische NaCl-Lösung und Zellstofftupfer (alles Material wurde von den Behringwerken AG, Marburg, erhalten).

Ausführung:

Öffnung der hellgrünen Kunststoffdose. 5 Minuten Stehenlassen der geöffneten Partigen-Platte. Je 5 ul der Standard-Plasma-Lösung zur Erstellung der Bezugskurve in die Auftragstellen 1-3 einfüllen. Die Patientensera in der Verdünnung 1:2 mit physiologischer NaCl-Lösung auf die Auftragstellen 4-12 auftragen.

Partigenplatte gut verschließen und bei Raumtemperatur ca. 50 Stunden waagrecht stehenlassen, dann ablesen.

Auswertung:

Die Konzentration der Patientensera wird auf der erstellten Bezugskurve abgelesen und unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors errechnet.

d) Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese

Materialien und Methode

Die Trennung der Plasmaproteine wurde durch Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese erreicht (eine genaue Beschreibung findet sich bei MAURER (1968)).

5 % Trenngel, pH 8,9; Sammelgel, pH 6,7; Glycin Elektroden Puffer, pH 8,3. Alle benutzten Chemikalien waren analysenrein und wurden von der Firma Serva (Heidelberg, Nr. 39026, Satz DC-II) bezogen. Die Elektrophorese wurde mit einem Desaga-Flach-Gel-Elektrophoreseapparat durchgeführt. Die Wanderungszonen wurden mit einer 0,001 %igen Bromphenolblaulösung markiert. Die Elektrophorese wurde mit einer konstanten Spannung von 250 V durchgeführt. Nachdem das Färbemittel nach 45 Min. durch das Sammelgel getreten war, wurde die Spannung auf 500 V konstantgehalten. Nach 75 Min. Laufzeit im Trenngel wurde die Elektrophorese beendet.

e) Intra-Gel-Immunpräzipitation

Materialien und Methode

Für die Intra-Gel-Immunpräzipitation von FR-Antigenen wurden zwei der unter d) angegebenen Gele in ein 80 x 80 x 30 mm großes Gefäß gefüllt. 2 ml Antifibrinogensерum vom Kaninchen (Nr. RCH 04) (Behringwerke Marburg) und 8 ml TES-Puffer (pH 7,5, Ionenstärke 0,15) wurden hinzugefügt. Das Gefäß wurde

48 Std. ununterbrochen geschüttelt. Danach konnten die meisten Immunpräzipitate mit dem bloßen Auge erkannt werden. Zum Enteiweißen wurden die Gele locker in einem Plastikrahmen unter Zuhilfenahme einer Dialysemembran (Typ 27/32 Viskin) befestigt. Der Rahmen wurde in ein Querentfärbebad (Desaga, Heidelberg) gelegt. Das Bad war mit 1 l kaltem Tris-Glycin-Puffer gefüllt (Grundlösung: 2,5 g Tris + 1,0 g Glycin mit Aqua dest. ad 100 ml aufgefüllt, pH 9,15; Arbeitslösung: 1:1000, pH 8,8). Stromfluß konstant 9 mA. Der dabei auftretende Spannungsabfall begründete sich durch das Auswaschen der Proteine. Die Pufferlösung wurde wiederholt gewechselt (bis zu 25 Mal), wenn die Stromspannung auf 100 V oder darunter gefallen war. Jedesmal wurden das Gel und die Dialysemembran mit Aqua dest. gespült. Nach 24-36 Std. waren die Gele gewöhnlich frei von nicht-präzipitierten Proteinen. Die Fällungslinien wurden 1 Std. mit Amidoschwarz 10 gefärbt, elektrophoretisch in 0,7 %iger Essigsäure (bei 200 mA) entfärbt und photographiert.

- f) Reinigungsvorgänge für die Durchführung der unter d) und e) angegebenen Tests

Materialien und Methode

Mit der Methode von STRAUGHN und WAGNER (1966) wurden Fibrinogen und seine Derivate vom Plasma präzipitiert. Zu Plasmaproben von Patientinnen wurde β -Alanin (Nr. 11491 von Serva, Heidelberg) bei 4 °C in 2,5molarer Endkonzentration zugeführt. Die Proben wurden in einem Eisbad 30 Min. mit einem Magnetrührer vorsichtig gerührt. Nachdem das Präzipitat durch Zentrifugieren in einer Kühlzentrifuge (9000 g; 20 Min.) abzentrifugiert war, wurde der Überstand entfernt und das zusammenhängende Präzipitat in dem halben Volumen des Originalplasmavolumens wieder aufgelöst durch 30 Min. Rühren bei Zimmertemperatur mit "TES-Trasytol-Puffer" (1 Teil 3,75 g Na⁺-Citrat + 1,38 g TES + 10 ml Trasytol, 10000 KIU/ml (Bayer Leverkusen)

in Aqua dest. ad 100 ml gelöst, pH 7,5 und 9 Teile TES-Puffer, pH 7,5, Ionenstärke 0,15 mit Methiolat zu einer Endkonzentration von $1:10^4$).

g) Hämatokritbestimmung

Diese Bestimmung wurde in üblicher Weise durchgeführt (Klinisches Labor, S. 32, Merck, Darmstadt 1970).

h) Thrombozytenzählung

Diese Bestimmung wurde in üblicher Weise mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskops durchgeführt (Klinisches Labor, S. 26, Merck, Darmstadt 1970).

2. Anamnestische und klinische Verlaufsdaten

Familienanamnese

Anamnese der Patientin mit Zyklusanamnese und vorausgegangene

Geburten

Schwangerschaftsverlauf

Geburtsverlauf

Wochenbettverlauf

Blutdruck

Urinbefunde

Oedeme

Varizen

Plazentapathologie

Fruchtwasser

Östrogenwerte (teilweise)

3. Methodik der Blutentnahme

Bei der Blutentnahme (Sarstedt-Monovetten, mit 1 ml Citrat-Trasyolol gefüllt) wurden bei langsamer Aspiration 9 ml Blut aus der Kubitalvene entnommen; vorher wurden 2 ml Blut durch dieselbe Nadel entnommen und verworfen. Wurde die Vene nicht auf Anrieb getroffen, so wurde die Probe nicht verwertet, da durch langes Suchen des Gefäßes Verunreinigungen auftreten können. Zunächst wurden 0,5 ml für die Hämatokritwert- und die Thrombozytenzahl-Bestimmung verwendet und dann der Äthanoltest durchgeführt. Die nichtverwendeten 2-4 ml Plasma wurden tiefgefroren und in einzelnen Fällen für die Fibrinogen-Bestimmung und die Gel-Elektrophorese wieder aufgetaut und verwendet.

4. Untersuchungskollektiv

Blutproben von insgesamt 194 Frauen wurden in vier Gruppen unterteilt.

Gruppe A: (Kontrollgruppe)

40 gesunde, nicht schwangere Frauen im Alter von 18-30 Jahren.

Gruppe B: (Stichpunktuntersuchung)

114 Schwangere und Wöchnerinnen von der 30. Schwangerschaftswoche bis 4 Tage nach der Geburt. Die Schwangerschaften verliefen bis zum Zeitpunkt der Blutentnahme ohne besondere Vorkommnisse.

Gruppe C: (Verlaufsuntersuchungen)

35 Schwangere während der Schwangerschaft (früheste Abnahme in der 35. Schwangerschaftswoche), bei einer Muttermundswerte von ca. 5 cm, vor Lösung der Plazenta nach Entwicklung des Kindes, eine Stunde nach Lösung der Plazenta, 6-12 Std. und 48-72 Std. nach Lösung der Plazenta. Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett ohne besondere Vorkommnisse.

Gruppe D: (path. Verlaufsuntersuchung)

5 Schwangere mit klinisch manifesten pathologischen Befunden (Präeklampsie, Dead Foetus Syndrom, Missed Abortion, Endotoxinschock nach artifiziellem Abort). Es wurden vom Auftreten der pathologischen Befunde bis zu deren Normalisierung max. 12 Blutproben pro Patientin entnommen.

C ERGEBNISSE

1. Gruppe A (Kontrollgruppe)

Bei Gruppe A war der Äthanol-Test in allen Fällen negativ. Die Hämatokritwerte lagen ebenso wie die Thrombozytenzahlen im Normbereich. Die stichprobenartige Nachprüfung dieses Ergebnisses mit Hilfe der Gel-Elektrophorese und der Immunpräzipitation (Abb. 1) zeigten nur Banden im Bereich des Fibrinogens. Fibrinogenderivate konnten nicht nachgewiesen werden.



Abb. 1:

Links: PAA-Gel-Elektrophorese einer β -Alanin gefällten Plasma-
probe eines Plasmas der Kontrollgruppe (A); rechts: Immunpräzipi-
tation derselben Probe. Die sichtbare Bande stellt das Fibrinogen
dar.

2. Gruppe B (Stichpunktuntersuchung)

Bei der Gruppe B zeigte sich ab der 35. Schwangerschaftswoche ein zunehmendes Ansprechen des Äthanol-Tests. (Bis zum Zeitpunkt der Geburt fand sich ein kontinuierliches Ansteigen in der Anzahl der positiven Testergebnisse). Zum Zeitpunkt der Geburt war der Äthanol-Test bei 17 von 21 untersuchten Schwangeren positiv. Im

Wochenbett fand sich bis 4 Tage post Partum ein rasches Absinken in der Anzahl positiver Äthanol-Tests (Tab. I).

SSW	Gesamtz. d. Proben	Positiver Test
30	5	1
31	9	1
32	8	1
33	7	1
34	1	0
35	10	3
36	7	5
37	7	6
38	7	4
39	14	8
40	21	17
6-12 St. p.P.	15	13
1 Tag	7	4
3 Tg. p.P.	18	4
4 Tg. p.P.	2	0

Die hier gewonnenen Werte sind nach dem U-Test von MAN-WHITNEY auf dem 1 %-Niveau statistisch signifikant. (Abb. 2)

Tab. I:

Ergebnisse des Äthanol-Tests in den einzelnen Schwangerschaftswochen (SSW) und post Partum (pP)

Die stichprobenartig durchgeführten Zusatzuntersuchungen zu diesem Ergebnis mit Hilfe der Gel-Elektrophorese und der Immunpräzipitation zeigten bei positivem Äthanoltest deutlich ein Fibrinogenderivat, das im Gel langsamer als Fibrinogen wanderte (Abb. 3).

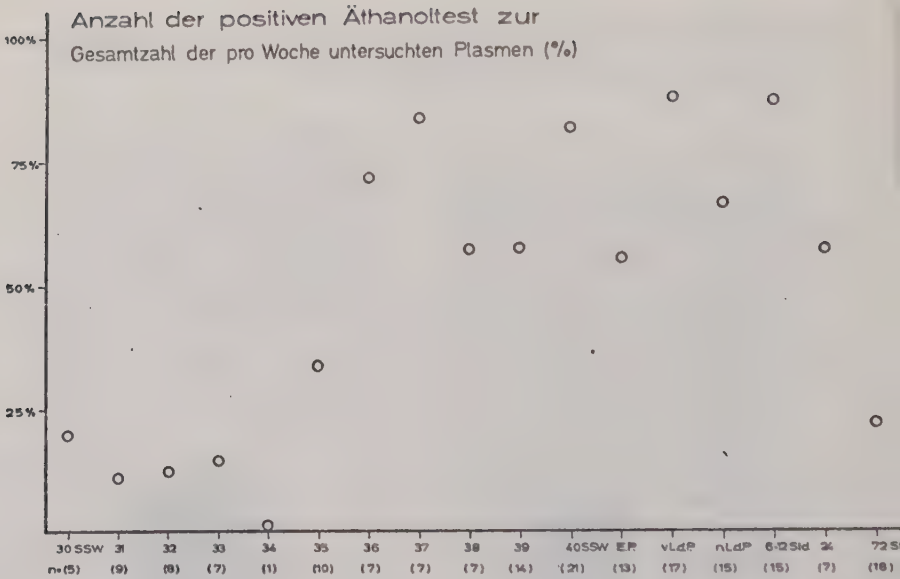


Abb. 2:

Darstellung der Gruppe B. Es zeigt sich deutlich der statistisch signifikante Unterschied zwischen der 30. bis 35. Schwangerschaftswoche (SSW) gegenüber der 35. SSW bis 72 Std. post Partum

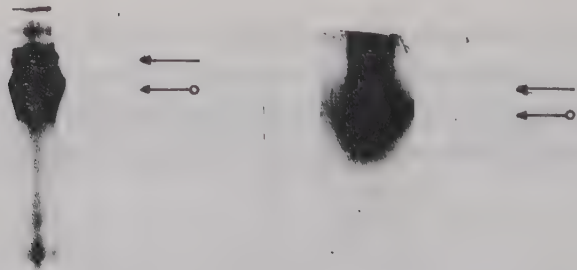


Abb. 3:

Links: PAA-Gel-Elektrophorese einer β -Alanin gefällten Plasma-probe aus der 40. Schwangerschaftswoche; rechts: Immunpräzipitation derselben Probe. Es zeigt sich deutlich ($\leftarrow$) eine Bande oberhalb des Fibrinogens ($\leftarrow \circ$)

3. Gruppe C (Verlaufsuntersuchung)

Das Kollektiv der Gruppe C zeigte anamnestisch ein breites Spektrum früherer Erkrankungen, die während des Verlaufs der vorliegenden Untersuchungen nicht manifest waren. Von den 35 untersuchten Frauen waren 10 Primipara und 25 Multipara. 10 von ihnen waren Rh negativ. Die klinischen Untersuchungsparameter, die während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs erfaßt wurden, ergaben eine Vielzahl von meist kurzfristig auftretenden Einzelwerten, die jedoch so stark gestreut waren, daß sie für diese Untersuchungen keinen Aussagewert besaßen. Ebenso zeigten die zum Geburtsverlauf erhobenen Daten bei der relativ kleinen Fallzahl eine so breite Streuung, daß eine genauere Auswertung nicht möglich war. Bei den Untersuchungen der Thrombozytenzahlen ließ sich kein genereller Trend ermitteln. Die erhobenen Hämatokritwerte schwankten bei den einzelnen Patienten untereinander so stark, daß eine Auswertung nicht sinnvoll war. Die bei 19 Fällen durchgeführte Untersuchung des Geburtsverlaufs mit dem modifizierten Äthanoltest (AT⁺) zeigte in zwei Fällen einen positiven Befund. Der eine (Fall 13) hatte gleichzeitig eine Thrombozytopenie unter 100.000 bei einer unmittelbar vor der Geburt aufgetretenen akuten Appendizitis. Der positive Befund bei Fall 17 schien ein Untersuchungsfehler zu sein. (Tab. II)

Nr.	Anam.	E. P.	v. L. d. P.	1 St. n. L. d. P.	6-12 St. n. L. d. P.	48-72 St. n. L. d. P.
1	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
2	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
3	⊖	⊖	⊖	—	⊖	⊖
4	⊖	⊖	⊖	—	⊖	⊖
5	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
6	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
7	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
8	⊖	—	⊖	⊖	⊖	⊖
9	—	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
10	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
11	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
12	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
13	—	⊖	+	+	⊖	⊖
14	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
15	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
16	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
17	⊖	⊖	⊖	+	⊖	⊖

Tab. II:

Ergebnisse des AT⁺ bei 17 Patientinnen im Verlauf einer normalen Geburt. 1. In der Anamnese (Blutentnahme 2 Tage bis 4 Wochen vor Entbindung): Anam; 2. Eröffnungsperiode: E. P.; 3. vor Lösung der Plazenta: v. L. d. P.; 3 Mal nach Lösung der Plazenta: n. L. d. P., Positiver Test: +

Bei der Untersuchung des Geburtsverlaufs an 19 Fällen mit Hilfe des Äthanoltests zeigten sich Ergebnisse wie in Gruppe B (Tab. III, siehe auch Abb. 2).

Nr.	Anam.	E.P.	v.L.d.P.	1St. n.L.d.P.	6-12 St. n.L.d.P.	48-72 St. n.L.d.P.
1	⊖	⊖	⊖	+	⊖	+
2	—	⊖	+	⊖	⊖	+
3	—	⊖	+	⊖	+	+
4	⊖	+	+	+	+	⊖
5	⊖	+	+	+	+	+
6	—	+	+	+	+	⊖
7	⊖	⊖	+	⊖	+	⊖
8	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	⊖
10	—	⊖	+	+	+	+
11	—	+	+	+	+	⊖
12	+	—	+	—	+	⊖
13	+	—	+	—	+	⊖
14	—	+	—	—	+	+
15	⊖	—	+	+	+	⊖
16	+	⊖	⊖	—	—	⊖
17	—	+	+	+	—	⊖
18	+	⊖	⊖	+	—	⊖
19	⊖	+	+	—	⊖	—

Tab. III:

Ergebnisse des Äthanoltests bei 19 Patientinnen im Verlauf einer normalen Geburt. 1. In der Anamnese (Blutentnahme 2 Tage bis 4 Wochen vor Entbindung): Anam; 2. Eröffnungsperiode: E. P.; 3. vor Lösung der Plazenta: v. L. d. P.; 3 Mal nach Lösung der Plazenta: n. L. d. P., Positiver Test: +

Die Untersuchungen des Nabelvenenplasmas mit Hilfe des modifizierten Äthanoltests bei 15 Neugeborenen wurde korreliert mit den APGAR-Werten nach 1,5 und 10 Minuten. Die zwei positiv ausgefallenen Testergebnisse fanden sich bei den Kindern mit einem APGAR-Wert unter 5 (Tab. IV). Die Untersuchung des Nabelvenenplasmas mit dem Äthanoltest bei 11 Neugeborenen zeigte bei drei Fällen einen positiven Testausfall. Der eine Fall ist mit extrem niedrigen APGAR-Werten korreliert; das Kind starb drei Tage nach

der Geburt. Der zweite Fall war mit einem APGAR-Wert von 6 beurteilt worden, und bei dem dritten Fall fand sich ein APGAR-Wert von 9, allerdings bei pathologischem Fruchtwasser und pathologisch veränderter Plazenta (Tab. V).

Nr.	AT *	APGAR 1 min.	APGAR 5 min.	APGAR 10 min.
1	-⊖	9	7	10
2	-⊖	9		
3	-⊖	8	10	
4	-⊖	8	10	
5	+	3	6	9
6	-⊖	5	9	
7	-⊖	9	10	
8	-⊖	9		
9	-⊖	6	8	10
10	-⊖	8	10	
11	-⊖	9		
12	-⊖	6	9	10
13	-⊖	9		
14	+	3	5	9
15	-⊖	5	9	9

Tab. IV:

Ergebnisse des AT⁺ bei 15 Plasmen von Neugeborenen. AT⁺ positiv: +

Nr.	ÄTHANOL - TEST	APGAR 1 min.	APGAR 5 min.	APGAR 10 min.
1	-⊖	9		
2	-⊖	9		
3	-⊖	9		
4	-⊖	8	10	
5	+	9		
6	-⊖	9		
7	+	6	7	9
8	-⊖	6	8	10
9	+	1	4	6 $\frac{1}{2}$
10	-⊖	5	8	10
11	-⊖	9		

Tab. V:

Ergebnisse des Äthanoltests bei 11 Plasmen von Neugeborenen. Äthanoltest positiv: +

4. Gruppe D (path. Verlaufsuntersuchung)

Untersuchte Krankheitsbilder: ein Endotoxinschock nach artifiziellem Abort, ein Dead Foetus Syndrom (Übersicht bei PFEIFER (1968), zwei Patientinnen mit missed Abortion und eine Präeklampsie (Tab. VI).

Nr.	Diagnose	Test bei Aufnahme		Test in zeitlichem Abstand zur Aufnahme							
		AT ⁺	AT	AT ⁺	AT	AT ⁺	AT	AT ⁺	AT	AT ⁺	AT
1	Sept. Abort	e	e	1 Stunde + +	6 Stunden e +	4 Tage e e					
2	Dead-Foetus-Syndr.	+	+	2 Tage + +	4 Tage + +	5 Tage + +	8 Tage e e				
3	Missed Abortion	e	+	1 Tag e +	6 Tage e e						
4	Missed Abortion	e	+	3 Tage e +	6 Tage e e						
5	Praeeklampsie	e	-	3 Tage + -	3 Tage + -	3 Tage e -	4 Tage e -				
				MM vollst.	v.L.d.P.	n.L.d.P.					

Tab. VI:

Ergebnisse des AT⁺ und des Äthanoltests (AT) bei 5 Patientinnen im Verlauf einer schweren pathologischen Störung der Schwangerschaft. 1. Test bei der stationären Aufnahme; 2. Test in zeitlichem Abstand zur Aufnahme in Tagen nach Aufnahme. Bei Fall 5 wurden die Untersuchungen 3, 4 und 5 während der Geburt durchgeführt (Muttermund vollständig: MM vollst.; v. L. d. P. : vor Lösung der Plazenta; n. L. d. P. : nach Lösung der Plazenta). Test positiv: +; Test nicht durchgeführt: -

Die bei dem Endotoxinschock durchgeführte Blutuntersuchung (eine Stunde nach der ersten Abnahme), die einen positiven Äthanoltest und einen positiven AT^+ aufwies, wurde durch Gel-Elektrophorese und Immunpräzipitation ergänzt. Es zeigten sich deutlich zwei Fibrinogenderivate, die im Gel langsamer wanderten als Fibrinogen (Abb. 4).

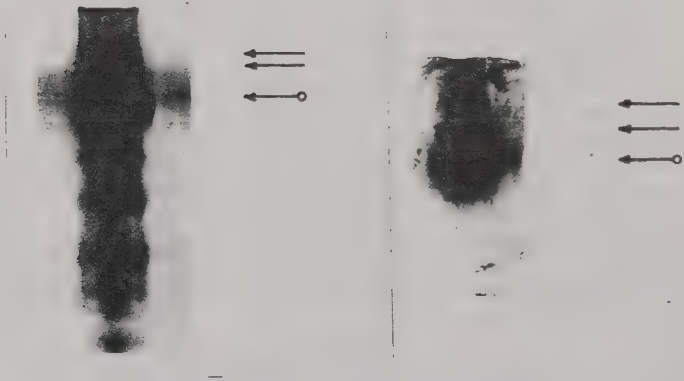


Abb. 4:

Links: PAA-Gel-Elektrophorese einer β -Alanin gefällten Plasma-
probe eines Blutplasmas, abgenommen im Verlauf eines Endotoxin-
schocks; rechts: Immunpräzipitation desselben Plasmas. Es zei-
gen sich deutlich ($\longleftrightarrow$) zwei Banden vor dem Fibrinogen ($\longleftrightarrow$). Die
weiteren Banden stellen kleinere Moleküle als das Fibrinogen dar.
Elektrophoretische Wanderungsrichtung: von oben nach unten.

5. Einzelfallbeschreibungen

Kasuistik eines normalen Geburtsverlaufs:

31-jährige Drittpara kommt in der 39. Schwangerschaftswoche (rechnerisch) mit vorzeitigem Blasensprung bei klarem Fruchtwasser zur stationären Aufnahme. Zur Anamnese gibt sie an, vor einem Jahr eine Nierenerkrankung gehabt zu haben. Vor zwei Jahren habe man bei ihr einen Kaiserschnitt durchgeführt, weil die Nabelschnur vorgefallen sei. Ihre erste Entbindung sei komplikationslos verlaufen.

Befunde: Blutgruppe A Rh positiv; RR 95/65 mm Hg; leichte prätibiale Oedeme; Urin o. B.; Östrogenspiegel im Bereich der Norm.

Die Geburt wird mit Oxytocin i. v. wegen vorzeitigem Blasensprung eingeleitet. Entbindung aus I. v. HIL. Plazenta o. B. Nabelschnur regelwidrig inseriert. Geburtsdauer unter 9 Std.

Männliches Kind, normale Größe, nahezu reif; Zustand nach Geburt: APGAR 6 (1 Min.), 8 (5 Min.) und 10 (10 Min.).

Äthanoltest negativ.

4 Tage vor Geburt wird erstmals Plasma untersucht; Äthanoltest positiv. Nach Geburt deutlicher Abfall der löslichen Fibrinmonomerkomplexe im Plasma (Äthanoltest negativ). (Abb. 5)

Kasuistik eines pathologischen Geburtsverlaufs:

24-jährige I. Grav. I. Para mit unauffälliger Anamnese.

Schwangerschaftsverlauf zunächst unauffällig, jedoch entwickelt sich in der 37./38. Schwangerschaftswoche eine schwere Toxämie mit starken Beinoedemen, RR 180/110 mm Hg; Eiweißausscheidung im Urin bis zu 3 g/100 ml; Östrogenschwankungen im Urin zwischen 20 und 44 mg/die. Zur Sedierung bei erhöhter Krampfbereitschaft Valium i. m.; die Hypertonie wird durch Nepressol gut beherrscht.

Geburt am Termin; wegen sekundärer Wehenschwäche Blasen-sprengung und Oxytocin-Infusion. Geburtsdauer länger als 10 Std.; Plazenta (830 g) zeigt zahlreiche Kalkinfarkte.

Im Wochenbettverlauf wieder Blutdruckkrisen und Proteinurie ab 4. Tag post Partum; Verlegung in eine medizinische Abteilung. Der AT^+ ist von Wehenbeginn bis 6 Std. post Partum positiv.

Lebensfrisches, nahezu reifes männliches Kind; APGAR 9 (1 Min.), 10 (5 Min.). Der AT^+ ist negativ; Hämatokritwert 50 %; Thrombozytenzahl $225000/mm^2$. (Abb. 6)

Kasuistik eines pathologischen Schwangerschaftsverlaufs:

25-jährige III. Grav. III. Para mit einem Dead Foetus Syndrom kommt in der 30. Schwangerschaftswoche in die Poliklinik, weil sie keine Kindsbewegungen mehr spürt. Weder auskultatorisch noch kardiotokographisch können kindliche Herzaktionen festgestellt werden.

Unauffällige Familienanamnese; Patientin habe eine Nierenerkrankung gehabt. 1966 sei ein Kaiserschnitt wegen schlechter kindlicher Herztöne durchgeführt worden; 1968 sei in der 34. Schwangerschaftswoche die Frucht abgestorben (Rh-Inkompatibilität).

Klinischer Verlauf: Stationäre Aufnahme am 1. 9.; am 3. 9. Laboruntersuchungen:

TEG: r = 10 Min., max. Amplitude = 42 mm

Thrombozytenzahl: $177000/mm^2$

Fibrinogen: 300 mg %

In den folgenden Tagen sinkt das Fibrinogen auf 250 mg % ab.
6. 9. Oxytocin-Tropfinfusion i. v. zur Geburtseinleitung: ohne Erfolg.

8. 9. Versuch, die Frucht auszutreiben mit Hilfe von Prostaglan-

in F₂a Tropfinfusion: Erweiterung des Muttermundes auf 2 cm Durchmesser. Gerinnungsstatus am 8. 9. siehe Tab. 7.

Tab. 7:

Gerinnungsstatus am 8. 9.

Thrombozytenzahl	150000/mm ²
Thromboplastinzeit	100 %
Faktor II 36"	79 %
Faktor V 34"	100 %
Faktor X 20,5"	100 %
Hitzeibrin	0,01 ml
partielle Thromboplastinzeit	41"
Thrombelastographie aus Citratblut	r = 4'10"; k = 13'00"; m = 33

10. 9. Mechanische Dilatation und manuelle Extraktion des Foeten.

Die vorher stark schwankenden Thrombozytenzahlen normalisierten sich rasch im folgenden Verlauf. Fibrinogenspiegel im Blut am 14. 9. : 340 mg %. 17. 9. Entlassung.

Der Äthanoltest und der AT⁺ sind bereits am 3. 9. positiv. Nach Prostaglandin-Behandlung ist der AT⁺ negativ. 6 Std. nach manueller Extraktion ist der Äthanoltest allein positiv. Einen Tag später ist auch er negativ (Abb. 7).

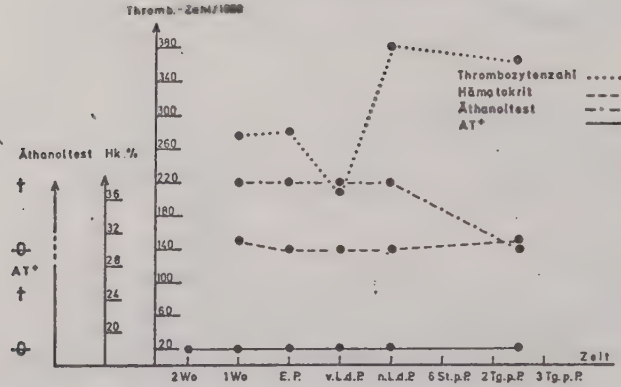


Abb. 5:

Kasuistik eines normalen Geburtsverlaufs.

Thrombozytenzahl-, Hämatokritwertbestimmung, Äthanoltest und AT⁺ eine Woche vor der Entbindung; Eröffnungsperiode (E. P.); vor Lösung der Plazenta (v. L. d. P.); nach Lösung der Plazenta (n. L. d. P.); eine Messung 3 Tage post Partum.

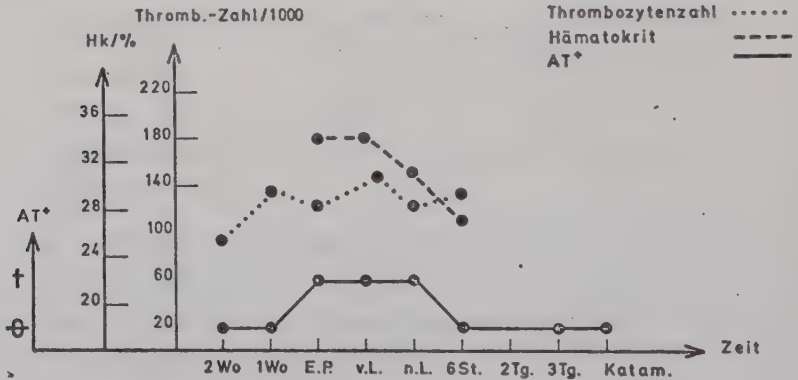


Abb. 6:

Kasuistik eines pathologischen Geburtsverlaufs.

Thrombozytenzahl-, Hämatokritwertbestimmung, AT⁺ zwei und eine Woche vor Entbindung; Eröffnungsperiode (E. P.); vor Lösung der Plazenta (v. L.); nach Lösung der Plazenta (n. L.); eine Messung 6 Std. post Partum (6 St.), zwei AT⁺ Bestimmung post Partum.

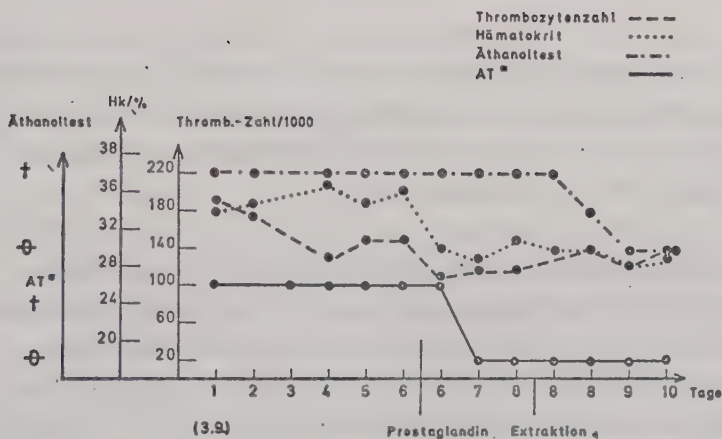


Abb. 7:

Kasuistik eines pathologischen Schwangerschaftsverlaufs. Thrombozytenzahl-, Hämatokritwertbestimmung, Äthanoltest und AT⁺ vom 3. bis 13. 9.: 13 Messungen: dabei vor und nach Prostaglandin-Gabe; vor und nach Extraktion.

6. Weitere Ergebnisse

Die bei den Geburtsverläufen in 6 Fällen durchgeführten Untersuchungen des Serum- und Plasmafibrinogens mit Hilfe der M-Partigenplatten ergaben so stark streuende Ergebnisse, aus denen sich keinerlei Tendenz ersehen ließ, so daß sie zur weiteren Auswertung nicht herangezogen wurden.

Bei 10 Blutproben wurde der Protaminsulfattest durchgeführt. Es zeigten sich keine genaueren Ergebnisse als die mit dem Äthanoltest erzielten. Aus diesem Grund wurde dieser aufwendigere Test nicht weiter verwandt.

D ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

1. Die Untersuchung der Blutproben von 40 gesunden, nicht schwangeren Frauen zeigte in allen Fällen einen negativen Ausfall des Äthanoltests. Die elektrophoretische Untersuchung zeigte keine löslichen Fibrinmonomerkomplexe.
2. Die Untersuchung der 147 Blutproben von 114 gesunden Schwangeren und Wöchnerinnen zeigte ab der 35. Schwangerschaftswoche ein bis zur Geburt kontinuierliches Ansteigen positiver Ergebnisse des Äthanoltests. Nach der Entbindung fand sich ein rascher Abfall der positiven Test-Ergebnisse bis zum 4. Tag post Partum. Die elektrophoretische Kontrolluntersuchung zeigte bei positivem Äthanoltest deutlich lösliche Fibrinmonomerkomplexe.
3. Die Untersuchung der Blutproben von 35 Schwangeren im Geburtsverlauf zeigte bei 30 Fällen Ergebnisse wie unter 2. angegeben. Bei 5 Frauen fiel jedoch der AT^{+} ohne klinisch gravierende Befunde positiv aus. Die Nabelvenenblutuntersuchung an Neugeborenen zeigte eine Entsprechung von positivem Äthanoltest und AT^{+} und niedrigen APGAR-Werten.
4. Die Untersuchung der 5 schwangeren Frauen mit schweren Komplikationen der Schwangerschaft zeigte durchweg einen positiven Ausfall des Äthanoltests. Die elektrophoretische Untersuchung zeigte lösliche Fibrinmonomerkomplexe.

E DISKUSSION

Fibrinmonomere (FM) stellen im Gerinnungssystem des Blutes eine Zwischenstufe der thrombininduzierten Fibrinbildung aus Fibrinogen dar. Hierbei findet eine proteolytische Peptidabspaltung vom Fibrinogenmolekül statt. Die dadurch entstandenen Fibrinmonomere können mit Fibrinogen zu Fibrinogen-Fibrinmonomerkomplexen (FMK) assoziieren, die zum Beispiel in Harnstoff, der die Spaltung von Wasserstoff-Brückenbindungen begünstigt, aufgelöst werden. Im nächsten Schritt werden diese löslichen Fibrinmonomerkomplexe (LFMK) durch einen stabilisierenden Faktor zu nicht mehr löslichen FMK vernetzt und führen so zur Endstufe der Blutgerinnung. Beim Gesunden liegen die Werte unterhalb der mit dem Äthanoltest meßbaren Schwelle. Von vielen Autoren konnte gezeigt werden, daß ein hoher LFMK-Gehalt im Plasma (in dieser Arbeit nachgewiesen mit dem AT^+) vergesellschaftet ist mit pathologischen Vorgängen, wie zum Beispiel bei der disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIG), beim Herzinfarkt (GRAEFF et al., 1972), beim septischen Schock und bei gynäkologischen Tumoren (KUHN et al., 1974). Im Falle einer Schwangerschaft kommt es zum Ansteigen der LFMK im Blut, das sich in den Ergebnissen des Äthanoltests widerspiegelt. Eine Deutungsmöglichkeit dieses Befundes besteht in der Annahme, daß die erhöhte Gerinnungsbereitschaft dazu dient, zu erwartende große Wundflächen (z. B. die Uterus-Innenwand nach Ausstoßen der Plazenta) rascher abdecken zu können. Bei den LFMK, die in der Schwangerschaft und Perinatalperiode auftreten, handelt es sich nach Untersuchungen von GRAEFF u. Mitarb. (1973) vorwiegend um Komplexe zwischen Fibrinogen und einem Fibrinmonomer, die etwa das doppelte Molekulargewicht des Fibrinogens besitzen und somit dimerischen Strukturen entsprechen. Die Annahme erscheint berechtigt, daß die in vivo beobachteten LFMK durch die Wirkung von Thrombin oder einem thrombinähnlichen Enzym auf Fibrinogen zustande kommen. Eine Erhöhung der LFMK

im Blut bedeutet einen erhöhten Fibrinogenumsatz. Dieser ist über andere Metabolite als die LFMK's oder über das Fibrinogen selbst schwerer nachweisbar, so daß sich dieses als relativ leicht zu erfassendes Umsatzprodukt zur Untersuchung anbietet.

Für die Untersuchungen der LFMK bieten sich Methoden an, die nach verschiedenen Prinzipien vorgehen:

1. Methoden, bei denen die LFMK's aus dem Plasma ausgefällt werden:
 - a) mit Protaminsulfat
 - b) mit Äthanol;
2. Methoden, die molekulare Wanderungsgeschwindigkeit der LFMK's im elektrischen Feld messen:

Gel-Elektrophorese;
3. Methoden, die immunologische Eigenschaften der LFMK's benutzen:

Immunpräzipitation.

In der vorliegenden Untersuchung wurden alle drei Methoden eingesetzt.

Das Prinzip des Äthanoltests besteht darin, mit Hilfe des nichtpolaren Lösungsmittels Äthanol einen Ausfall der in wässriger Phase löslichen FMK zu bewirken. Dieser Ausfall ist reversibel und läßt sich mit Hilfe von 5 %igem Harnstoff wieder aufheben. Solche Ausfällungen lassen sich auch mit Hilfe von Protaminsulfat durchführen (NIEWIAROWSKI, 1971), was dafür spricht, daß die LFMK negative Überschußladungen aufweisen, die durch die positiven Überschußladungen des Protaminsulfats neutralisierbar sind.

Die Elektrophorese bietet die Möglichkeit, Makromoleküle nach Maßgabe ihrer Größe (durch unterschiedliche Wanderungsgeschwin-

digkeit) zu trennen. Da die LFMK langsamer wandern als Fibrinogen, sieht man sie in der Elektrophorese hinter dem Fibrinogen (GRAEFF und v. HUGO, 1972).

Der Nachweis von Fibrinogen verwandtem Material im Gel läßt sich mit Hilfe der Immunpräzipitation führen. Dabei wird nicht ausgefallenes Material ausgewaschen. Das ausgefallene Material läßt sich anfärben.

Der in dieser Untersuchung im Vordergrund stehende Äthanoltest zeigte qualitativ eine Erhöhung des LFMK-Titers im Blut gesunder schwangerer Frauen ab der 35. Schwangerschaftswoche bis 4 Tage nach der Entbindung. Aus den statistisch signifikanten Stichprobenuntersuchungen läßt sich außerdem vermuten, daß auch eine quantitative Erhöhung des Titers stattfindet, die jedoch unterhalb der Schwelle des AT^+ liegt. Dieser Befund konnte einerseits durch die Kontrollgruppenuntersuchung und andererseits durch die Untersuchung schwer erkrankter Schwangerer als klar dazwischenliegend abgegrenzt werden. Die Nabelvenen-Plasmauntersuchung an den Neugeborenen konnte die 1971 von KUHN u. Mitarb. und BRÖCKER mit dem Äthanoltest erhobenen Befunde erhärten, die inzwischen auch von SCHOLZ und ERNST in ihren Dissertationen (1974) quantitativ mit Hilfe der Gel-Elektrophorese und der Immunpräzipitation bestätigt werden. HAFTER und Mitarbeiter (1975) sowie GRAEFF und Mitarbeiter (1976) haben diese Ergebnisse der Schwangerschaftsuntersuchungen mit Hilfe der Gel-Filtration nach Anreicherung des Fibrinogens und des LFMK mittels Plasmafällung durch β -Alanin auch quantitativ bestätigen können. Allerdings sahen sie ein Andauern des hohen LFMK-Titers über die ersten 8 Tage des Wochenbetts hinaus.

Die Beurteilung des Testausfalls beim Äthanoltest unterliegt dem subjektiven Eindruck des Untersuchers dann, wenn Stadien vor der Gel-Bildung berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde auch dann ein positiver

Testausfall protokolliert, wenn sich eindeutig ein Fädchen mit dem Glasstab aus der Meßlösung herausziehen ließ, das jedoch noch kein richtiges Gel bildete. Hier wäre für den weiteren methodischen Ausbau des Tests zu prüfen, wieweit eine viskosimetrische Messung des Substrates (z. B. mit Hilfe eines Viskosimeters) genauere Aussagen zuläßt und den in seiner jetzigen Form für klinische Untersuchungen in der Schwangerschaft wegen der großen Fehlerbreite in der Abstufung noch nicht genügend aussagefähigen Test zu einem wichtigen Testsystem für die Früherkennung der Hyperkoagulabilität während der Gestation macht.

F ZUSAMMENFASSUNG

Die mit Störungen im Sinne einer Hyperkoagulabilität einhergehenden Veränderungen im Gerinnungssystem von Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen wurden untersucht. Es wurde der Äthanoltest, eine modifizierte Form des Äthanoltests, der Protaminsulfat-test, Serum- und Plasmafibrinogen-Bestimmung auf M-Partigenplatten sowie die Agar-Gel-Elektrophorese und Immunpräzipitation durchgeführt. Der Protaminsulfattest zeigte gleiche Ergebnisse wie die beiden Äthanoltests, war aber in der Ausführung wesentlich aufwendiger, so daß von einer systematischen Anwendung abgesehen wurde.

Es wurden vier Gruppen untersucht:

Kontrollgruppe A, die negative Äthanoltests zeigte.

Gruppe B, Stichpunktuntersuchung ab der 30. Schwangerschaftswoche bis 4 Tage post Partum, die in dem Äthanoltest statistisch signifikant eine Erhöhung der löslichen Fibrinmonomerkomplexe (LFMK) ab der 35. Schwangerschaftswoche bis 3 Tage post Partum zeigte.

Gruppe C, Verlaufsuntersuchung über den Geburtsverlauf, die eine Erhöhung des LFMK-Titers bis 3 Tage post Partum zeigte und

Gruppe D, Verlaufsuntersuchung an Patientinnen mit schweren klinischen Schwangerschafts- oder Geburtserkrankungen, die deutlich erhöhte LFMK-Titer bis zum Abklingen der Erkrankung zeigten. Diese Befunde konnten mit Hilfe von stichprobenartig durchgeführten Gel-Elektrophoresen und Immunpräzipitationen bestätigt werden.

Die Ergebnisse zeigen, daß der Äthanoltest in der vorliegenden Form einen Hinweis darauf geben kann, ob Zeichen einer Hyperkoagulabilität während der Gestation vorliegen.

G LITERATURVERZEICHNIS

- ERNST, A. : Nachweis höhermolekularer Derivate
des Fibrinogens bei asphyktischen Neu-
geborenen. Diss. 1974 München
- GODAL, H. C. : Gelation of Soluble Fibrin in Plasma by
U. ABILDGAARD Ethanol. Scand. J. Haemat 3 (1966) 342
- GRAEFF, H. : Nachweis von Fibrinogenderivaten mit
R. v. HUGO einem höheren Molekulargewicht als dem
R. MARX des Fibrinogens bei Patienten mit Herz-
infarkt. Aus Herzinfarkt und Blutgerin-
nung; Hrsg. R. Marx u. H. A. Thies,
Schattauer Stgt., New York 1972
- GRAEFF, H. : Amount and Distribution Pattern of Soluble
A. WIEDEMANN Fibrin Monomer Complexes during the
R. v. HUGO Early Puerperium.
R. HAFTER Amer. J. Obstet. Gynäkol. im Druck
- GRAEFF, H. : Identification of fibrinogen derivatives in
R. v. HUGO plasma samples. Thrombos. Diathes.
haemorrh. 27 (1972) 610
- HAFTER, R. : Bestimmung von löslichen Fibrinmono-
T. SCHNEEBAUER merkomplexen zur Erfassung der Hyper-
K. TAFEL koagulabilität in der Schwangerschaft
E. ERNST und unter der Geburt.
H. GRAEFF Geburtsh. u. Frauenheilk. 35 (1975) 518
- HYTTE, F. E. : The Physiology of Pregnancy. 2. Ed.
LEITCH, I. Blackwell Scientific Publications, Oxford,
London, Edinburgh 1971

- KUHN, W. : Nachweis von Fibrinmonomeren im
G. BRÖCKER Nabelvenenblut.
H. GRAEFF Klin. Wschr. 49 (1971) 106
U. BLEYL
H. FROST
- KUHN, W. : Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe.
GRAEFF, H. Thieme, Stgt. 1970
- KUHN, W. : Nachweis von löslichen Fibrinmonomer-
R. v. HUGO komplexen im Plasma von Patientinnen
H. GRAEFF mit gynäkolog. Tumoren. Aus Strahlen,
M. BAUMGÄRTNER Blutgerinnung und Hämostase, Hrsg.
R. KÖLLER R. Marx; H. A. Thies, Schattauer Stgt.,
R. MARX New York 1974
- LASCH, H. G. : Pathophysiologie, clinical manifestations
D. C. HEENE and therapy of consumptionscoagulopathy
K. RUTH (Verbrauchskoagulopathie). Amer. J.
W. SANDRITTER Cardiol. 20 (1967) 381
- LIPINSKI, B. : Detection of soluble fibrin monomer
K. WOROWSKI complexes in blood by means of protamine
sulphate test. Thromb. Diath. haemorrh.
20 (1968) 44
- LUDWIG, H. : Thrombembolische Erkrankungen in der
Schwangerschaft und unter der Geburt.
Ztschr. f. Geburtsh. u. Perinat. 176
(1972) 169
- MAURER, H. R. : Disk-Elektrophorese. De Gruyter & Co
1968
- Mc KAY, D. G. : Disseminated intravascular coagulation.
An intermediary mechanism of disease.
Harper & Row, New York (1965)

Für die Überlassung des Themas möchte ich meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Walter KUHN aufrichtig danken. Er war sowohl während der Untersuchung als auch bei der Auswertung der Ergebnisse jederzeit gerne bereit, mir wertvolle Hilfe zu gewähren.

Herrn Prof. Dr. med. Henner GRAEFF danke ich für seine große Unterstützung bei der Diskussion und der Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Untersuchung.

Dank schulde ich auch Herrn Prof. Dr. med. Josef ZANDER für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und die freundliche Übernahme der Mitberichterstattung.

An dieser Stelle sei auch Herrn Dr. R. v. HUGO für seine kollegiale Mithilfe gedankt. Für die gewissenhafte Unterstützung bei der technischen Aufarbeitung des Materials sei Fräulein Eva HOFFMANN gedankt.

LEBENS LAUF

Am 28. 2. 1947 wurde ich in Ludwigsburg/Württ. als Sohn des Dr. med. Udo Derbolowsky und seiner Frau Gretel, geb. Bonz geboren.

Nach mehreren Umzügen

- 1953 Einschulung in Hamburg
 Infolge Domizilwechsels zweimalige Umschulung innerhalb Hamburgs.
- 1960 Übertritt in das Halepaghen Gymnasium in Buxtehude
- 1966 Abitur am Halepaghen Gymnasium in Buxtehude und
 Immatrikulation an der Gutenberg Universität Mainz für
 Physik
- 1967 Umimmatrikulation an die Ludwig Maximilians Universität
 München - Med. Fakultät
- 1968 Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung
- 1970 Ablegung der ärztlichen Vorprüfung. Danach zwei Studien-
 semester an der Nationalen Universität in Mexico City
- 1971 Reimmatrikulation an der Ludwig Maximilians Universität
 München
- 1973 Ablegung der ärztlichen Prüfung in München
 Medizinalassistentenzeit in Mexico, Bad Wiessee, Mering
 und München

Seit Januar 1975 Forschungsstipendiat am Max Planck Institut für
Psychiatrie in München.

